AUS DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTS-KLINIK ZU ROSTOCK
(DIREKTOR: PROFESSOR DR. HANS CURSCHMANN)

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIURESE UND N- UND Na Cl-AUSSCHEIDUNG AUF DEN EINFLUSS DES MORPHINS

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
EINER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

VORGELEGT VON

PAUL-FRIEDRICH LINDEMANN
APPROB. ARZT AUS DARMSTADT

ROSTOCK
CARL HINSTORFFS HOFBUCHDRUCKEREI
1932

Referent: Professor Dr. Hans Curschmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Resultate der Arbeit sind zum kleinen Teil bereits veröffentlicht in der Arbeit von C. Bahn, Iserbeck und Lindemann in der Zeitschrift f. d. ges. experim. Medizin, Bd. 71, 1.– 2. H.

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Bei Morphinisten sowohl, als auch nach Applikation vom Morphium zu therapeutischen Zwecken treten Störungen auch von Seiten der Harnsekretion auf. Jedem cystoskopischen Untersucher dürfte folgende Tatsache aufgefallen sein: Injiziert man vor der Ureterencystoskopie zur Schmerzverhütung Morphin, so kommt es öfters vor, daß trotz Trinkenlassens erheblicher Mengen Flüssigkeit eine unverhältnismäßig lange Zeit vergeht, ehe selbst bei Nierengesunden eine genügende Urinmenge aus den Ureteren abtropft. Man hat nun klinisch bezüglich der durch Morphin herbeigeführten Änderung der Harnsekretion meist auf eine überwiegende Erschwerung der Entleerung geachtet, die ja auch zweifellos oft eintritt. Daß aber auch die Harnproduktion gehemmt und damit eine Wasserretention im Körper gefördert wird, dürfte bei aufmerksamer Beobachtung besonders morphinistischer Kranker nicht so selten gefunden werden. Für dies Verhalten sehr charakteristisch war der in der Medizinischen Klinik beobachtete Fall eines 61jährigen ehemaligen Offiziers, dem vor längerer Zeit gelegentlich einer Pleuropneumonie auf ärztliche Verordnung „Morphium nach Bedarf" verordnet worden war. Bei diesem Patienten, dessen Grundleiden eine Arteriosklerose mit Schrumpfniere und Myodegeneratio cordis war, trat eine ausgesprochene Morphiumgewöhnung ein. Nach etwa viermonatigem Mißbrauch wurde der Patient in schwerstem Zustande in die Klinik eingeliefert. Es bestand starke Dyspnoe mit besonders hochgradigen allgemeinen Hautoedemen von vorwiegend cardialem Typus. Neben Digitalisanwendung, die übrigens schon lange vorher ohne ersichtlichen Erfolg auf die Diurese gewesen war, wurde in der Klinik vor allem mit dem energischen Abbau der Morphiumdosen begonnen, worauf ganz prompt ein Rückgang der Oedeme und eine bedeutende Besserung der Diurese eintraten.

Es zeigte sich also bei diesem Kranken erst nach Morphiumentzug eine starke Steigerung der Diurese, die trotz Digitalis und Diureticis während der langen Morphiumanwendung stets ein Defizit aufgewiesen und damit zu erheblicher Oedembildung geführt hatte. Daß dieser Fall kein Unicum ist, beweist der Umstand, daß Oedembildung bei vielen schwer Morphiumsüchtigen ein auffallendes Symptom darstellt. Auch ist Hans Curschmann und seinen Mitarbeitern nicht die große Schwierigkeit aufgefallen, Herz- und Nierenkranke zu entwässern, solange sie Morphium oder andere Opiumderivate bekamen.

Sucht man nun in der einschlägigen Literatur nach einer Erklärung, so findet man sehr wenig über dieses meist als Nebenwirkung bezeichnetes Symptom der Morphinapplikation. Meist trifft man nur Angaben über Morphinwirkung auf die Harnblase. So schreiben Meyer und Gottlieb, daß das Morphin einen Dauerverschluß der Harnblase verursache. Ein Blasenkrampf führe wohl zum Harndrang, ohne daß Urin gelassen werden könne. Bumke fand eine Abnahme der Urinmenge bei chronischer Morphiumintoxikation und gibt als objektives Symptom dieser Vergiftung auch Oedeme des Gesichts an, die namentlich in der Gegend der Augen lokalisiert sind. Auch Böhm, Naunym und Boeck erwähnen in dem Handbuch der Intoxikationen, daß sich bei Morphinabusus leicht Oedeme der unteren Extremitäten einstellen und glauben, daß diese durch Wirkung des Morphins auf die Harnblase entstehen.

Tappeiner fand die Morphinwirkung bei Meerschweinchen auf die Blase regelmäßig und so stark, daß mehrmals eine Blasenruptur eintrat. Erklärt wird es durch Harnblasenkrampf mit gleichzeitigem Krampf des Sphincter vesicae.

Welper beobachtete beim Menschen eine größere Füllung der Blase bei Morphiumverabreichung; er meint, daß auch die Menge des Harns bei Morphiumapplikation abnehme. Auch Mitscherlich fand bei oftmaliger Applikation kleiner therapeutischer Dosen von Morphin das Auftreten von erschwertem Harnlassen.

Flury und Zander machen in ihrem Lehrbuch der Toxikologie die Angabe, daß bei chronischem Morphinismus der Urin oft angehalten, manchmal auch reduziert sei. Auch Kobert führt in seinem Lehrbuch der Intoxikationen an, daß bei Morphinanwendung Dysurie, Blaseninsuffizienz und Nykturie bei gleichzeitigem Harndrang auftrete.

Marfori sagt in seinem Lehrbuch der klinischen Pharmakologie, daß bei Diabetes Morphium und Opium von günstigem Einfluß sind, da sowohl die Menge des Harnes, wie die des Zuckers bei Morphindarreichung vorübergehend vermindert sei. Es finde sich neben der Verminderung der Speichelsekretion und den übrigen Sekretionen des Verdauungstractus auch konstant eine Verminderung der Harnsekretion.

Ausführlich über die therapeutische Anwendung von Opium und seiner Derivate bei Diabetes berichtet M. Kaufmann. Er fand in der Literatur übereinstimmende Angabe, daß Opiate den abnormen Durst, Hunger und Polyurie, sogar Glykosurie herabsetzen.

Gryns hat bei Hunden beobachtet, daß nach Atropin-Morphininjektionen zwei Stunden lang kein Urin auftrat. W. H. Thompson hat nun im Anschluß hieran im Tierexperiment festzustellen versucht, ob Atropin und Morphin die Absonderung des Harnes merklich vermindern. Deshalb wurde Hunden in die Jugularvene Morphin in Dosen von 3—5 mg pro kg Körpergewicht injiziert. Dabei beobachtete er, daß bei Morphingaben, die einen tiefen und andauernden Schlaf herbeiführen, alsbald der arterielle Blutdruck unter die Norm herunterging, unter der die Niere noch fähig ist, Harn zu bilden, und zugleich verminderte sich die Harnabsonderung. Diese Versuche zeigten regelmäßig eine deutliche Harnverminderung, sowie auch eine Verminderung der Harnstoffmengen in den ersten Giftstunden. Nach der schwindenden Giftwirkung tritt verstärkte Diurese ein und auch die ausgeschiedenen Harnstoffmengen steigen an, ohne jedoch so hoch wie im unvergifteten Zustand anzusteigen. Thompson glaubt nicht, daß die verminderte Harnsekretion der Niere auf eine Verminderung des Blutstroms in der Niere zurückzuführen ist, da nie Albumen im Urin auftrat und es bekannt

ist, daß bei geringster Aufhebung des arteriellen Zuflusses Albumen im Urin auftritt.

S. Zeppenfeld machte am Münchener Pharmakologischen Institut an Kaninchen und Meerschweinchen Untersuchungen über die Einwirkung von Morphin auf die Harnentleerung und fand auch eine Harnverhaltung sowie Verminderung der Harnmenge. Den Tieren wurde vorher 50 ccm physiologische Kochsalzlösung pro kg Körpergewicht in den Magen gegeben, und er fand nicht nur eine Retentio urinae durch Blasenkrampf, sondern auch eine deutliche Oligurie. Zeppenfeld glaubt, daß die Harnverhaltung zum Teil wohl durch die Einwirkung des Morphins auf die Blase bedingt sei, zum Teil aber die direkte Hemmung der Sekretion und damit auch der Harnmenge durch das Morphin bewirkt werde.

Genauere experimentelle Untersuchungen über diese Wirkung des Morphins hat E. Frey 1907 in seiner Arbeit „Hinderung der Wasserdiurese durch die Narkose" niedergelegt. Bei früheren Tierversuchen, bei denen verschiedene operative Eingriffe gemacht und die Tiere narkotisiert wurden, war es E. Frey aufgefallen, daß bei Flüssigkeitszufuhr bei diesen Tieren keine vermehrte Harnausscheidung auftrat, während normalerweise bei vermehrter Wasserzufuhr bei nicht narkotisierten Tieren prompt eine vermehrte Wasserdiurese auftrat. Die verminderte Harnentleerung führte er auf die Wirkung des Narkoticums zurück und fand dies auch in seinen Versuchen bestätigt. Die morphinisierten Tiere entleerten den Harn durch eine Blasen- oder Ureterenkanüle, um den Blasenkrampf auszuschließen. Die ausgeschiedenen Harnmengen wurden alle fünf Minuten bestimmt. Es ergab sich, daß trotz vermehrter Flüssigkeitszufuhr in den Magen, um eine vermehrte Harnabsonderung herbeizuführen, eine entsprechende Wasserdiurese ausbleibt. In zwei Versuchen fand sich statt einer Harnvermehrung eine deutliche Harnverminderung. E. Frey nimmt an, daß die Narkose auf die Niere selbst lähmend wirkt und daß nur die Wasserdiurese, d. h. eine Vermehrung des Harnes mit Sinken des osmotischen Druckes des Harnes unter den des Blutes, nach innerlichen Wasser-

gaben durch die Narkotika gehemmt wird, während die Salzdiurese = Glomerulusdiurese durch die Narkotika unbeeinflußt bleibt.

Weitere Untersuchungen haben zuletzt Stehle und Bourne über die Wirkung des Morphins und Äthers auf die Funktion der Niere angestellt. Bei diesen Tierversuchen verwendeten sie Hunde mit Blasenfisteln. Bei den mit Morphin behandelten Hunden zeigte es sich, daß unter gewöhnlichen Umständen der Einfluß des Morphins auf die Nierenfunktion nicht bedeutend war. Es wurde nur ein leichtes Nachlassen der Funktion bemerkt in Form einer geringeren Urinmenge, ohne wesentlichen Einfluß auf die Menge des Harnstoffes und Chlors, so daß sogar eine prozentuale Zunahme dieser Bestandteile zu verzeichnen war. In diesem Versuche z. B. nahm die Menge des Urinvolumens von 2,4 ccm pro Minute vor der Verabreichung des Morphins auf 0,64 ccm nach der Verabreichung des Morphins ab, ohne wesentliche Abnahme der Harnstoffausscheidung.

Stehle und Bourne nahmen an, daß in der Zeit der Glomerulusfiltration die Menge des Urins die gleiche in der Kontrollzeit gewesen sein müsse, da ja die Menge des sezernierten Harnstoffes die gleiche ist. Es müsse also die Tabularrückresorption nach Morphindarreichung größer sein, oder, falls man diese Theorie für unwahrscheinlich halte, die Sekretion des Wassers an sich vermindert sein.

Weiterhin haben W. Frey und Rumpieß die Wirkung der Narkotika auf die Diurese des Menschen untersucht. Es wurden Versuche mit Morphin und Pantopon bei einem 15jährigen Knaben angestellt, der an Diabetes insipidus litt, und es ergab sich, daß die Menge des abgeschiedenen Urins unter der Wirkung des Narkotikums sank, ohne daß dabei die Konzentration des Urins zunahm.

In letzter Zeit hat A. Iserbeck an der Rostocker Medizinischen Klinik unter Anleitung von Dr. K. Bahn ausgedehnte Untersuchungen über den Einfluß des Morphiums auf die Diurese beim Menschen angestellt. Iserbeck fand in Übereinstimmung mit den bisherigen Versuchen an Tieren eine deutliche Behinderung der Diurese in allen Fällen ohne

eigentliche Störung der Konzentration, ja sogar in vielen Fällen eine stärkere Konzentration nach Applikation von Morphin.

Im Anschluß an diese Arbeit habe ich nun auf Veranlassung von Herrn Prof. Curschmann Versuche an Menschen angestellt, um die Gründe für die Urinretention zu eruieren. Es sollte die Frage geklärt werden, ob die Diurese-hemmung durch eine reine Hemmung der Wasserausscheidung oder durch Bildung geringer harnbildender Elemente bedingt sei. Zu diesem Zwecke wurden an nieren- und herzgesunden Patienten Stickstoffbilanzen durchgeführt.

Die Patienten wurden in das sogenannte Stickstoffgleichgewicht gebracht und erhielten während der Dauer der Versuche dieselbe Nahrung, damit jeden Tag die gleiche Menge an Kalorien und N-haltigen Nahrungsmitteln eingeführt wurden. Bei der Wahl dieser Grundnahrung mußten zwei Gesichtspunkte betrachtet werden. Der erste ist ein rein physiologischer, d. h. die Versuchsnahrung soll ausreichend, normal zusammengesetzt sein und nicht darmreizende oder sonstige pathologische Wirkungen auf den Darm ausüben. Der zweite Gesichtspunkt betraf ein subjektives Moment. Die Versuchsnahrung soll so beschaffen sein, daß sie gern und während der ganzen Dauer des Versuchs ohne Störung des Appetits genossen werden kann. Was die Nahrungsmenge anbelangt, so war einerseits für die Zufuhr einer genügenden Eiweißmenge, dann auch für die an Brennwerten Sorge zu tragen. Mangel an letzterem führt nicht nur zur Abgabe von Fett, sondern auch an Körpereiweiß. Bei Bettruhe wurden 30 Kalorien pro Körperkilo in 24 Stunden angesetzt. Es mußte ferner eine leicht assimilierbare gemischte Kost gewählt werden. Unter den animalischen Nahrungsmitteln eignen sich nach Abderhalden am besten mageres Ochsenfleisch, und zwar sogen. Hackfleisch, das in den verschiedensten Zubereitungen genossen werden kann. Eier eignen sich infolge ihrer schwankenden Zusammensetzung nicht. Ebenso Milch. Von Käsesorten eignen sich am besten die Fettkäse, wie Schweizer oder Tilsiter. Unter den vegetabilischen Nahrungsmitteln sind in erster Linie die Backwaren zu gebrauchen.

Sehr geeignet sind Cakes. Wertvoll wegen ihrer gleichbleibenden Zusammensetzung sind die Getreidemehle und -Arten. Es eignen sich hiervon am besten Nudeln und Reis, die auch in genügender Menge für die Dauer des Versuchs beschafft werden können. Kartoffeln eignen sich infolge ihrer schwankenden Zusammensetzung nicht. Schokolade kann einen Teil der Nahrung bilden, da der Gehalt gleicher Marken konstant ist. Außerdem muß auf die Flüssigkeitsaufnahme geachtet werden, da starke Schwankungen der Wasseraufnahme zu Schwankungen der stickstoffhaltigen Substanzen des Harnes führen. Die Zusammensetzung der Nahrung vom physiologischen Standpunkte aus soll so sein, daß bei gemischter Kost die Eiweißkalorien 10—11 % der Gesamtkalorienzufuhr betragen. Bei der Aufstellung des Speisezettels ist auf die persönlichen Wünsche der Versuchsperson weitgehend Rücksicht zu nehmen, speziell auf die Vorliebe bzw. Abneigung für gewisse Speisen.

In der freigewählten Nahrung wurden nach den Tabellen von Schall und Heisler die Zahlen für die Zusammensetzung und Brennwerte der Nahrung festgestellt. Auf eine genaue Analyse der Nahrungsmittel konnte verzichtet werden, da ja nicht, wie in anderen Stickstoffwechselversuchen, die Auswertung eines speziellen Nahrungsmittels erprobt werden sollte, sondern nur das relative Verhältnis der Einnahme zum verbrauchten Eiweiß interessierte und die Nahrungszufuhr während der ganzen Dauer des Versuches die gleiche blieb.

Der Versuch beginnt morgens um 7 Uhr mit vollkommener Entleerung von Blase und Darm, nachdem die letzte größere Menge von eiweißenthaltender Nahrung etwa 12 bis 14 Stunden vorher aufgenommen wurde. Der Kot mußte von Beginn des Versuches gegenüber dem Tage vorher abgesetzt werden; der Patient erhielt deshalb mit Beginn der vorgeschriebenen Diät Carbo medicinalis. Kot und Urin wurden getrennt in Portionen von 24 Stunden aufgefangen und auf N untersucht nach der Methode von Kjeldahl. Die eigentlichen Stickstoff-Stoffwechseluntersuchungen zerfallen in drei Perioden; und zwar in die sogen. Vorperiode von 3 Tage Dauer, der Hauptperiode, während welcher die Wirkung des betreffenden Mittels, in diesem Falle also Morphin, unter-

sucht wird, und die Nachperiode, Dauer 3 Tage. Nach den angegebenen Gesichtspunkten wurden Stickstoffbilanzen durchgeführt, deren Protokolle im folgenden ausgeführt sind:

Patient Br., 33 Jahre, 1,78 m groß, 86 kg Körpergewicht. Benötigtes Kalorienminimum 1919 Kalorien.

Nahrung	Eiweiß	Fett	Kohlehydr.	Kalorien
100 g Butter	0,7	83,7	0,8	785
150 g Hackfleisch	30,0	12,0	—	237
50 g Tils. Käse	13,1	13,7	1,5	184
200 g Weißbrot	17,0	1,0	100,0	490
50 g Schokolade	2,7	10,0	35,0	250
50 g Reis (poliert)	3,95	0,25	38,9	178
50 g Schinken	12,50	17,5	—	224

Diese Nahrung enthielt insgesamt 79,95 g Eiweiß und hatte einen Brennwert von 2348 Kal. Die Berechnung des Stickstoffes in dieser Eiweißmenge ergab für den Tag 12,79 g. Die Eiweißkalorien machten 13,9 % der Gesamtkalorien aus. Nebenher wurde ein Wasserversuch ohne und mit Morphin durchgeführt.

Mit Morphium

Zeit	Menge	Spez. Gewicht
½7 Uhr	94	1025
7 Uhr	183	1017
½8 Uhr	295	1004
8 Uhr	196	1005
½9 Uhr	62	1007
9 Uhr	23	1020
½10 Uhr	33	1022
10 Uhr	18	1025
	904	

Ohne Morphium

Zeit	Menge	Spez. Gewicht
½7 Uhr	106	1025
7 Uhr	225	1017
½8 Uhr	340	1004
8 Uhr	250	1005
	921	

Zeit	Menge	Spez. Gewicht
Übertrag	921	
½9 Uhr	128	1006
9 Uhr	149	1007
½10 Uhr	88	1008
10 Uhr	32	1014
	1318	

Vorperiode:

Die Gesamt-N-Ausscheidung im Urin betrug am 1. Tag 9,436, am 2. Tag 8,945 und am 3. Tag 9,904 g. Der Mittelwert pro Tag war also 9,425 g Stickstoff. Im gesammelten Kot von 3 Tagen fanden sich 3,729 pro Tag, also 1,234 g.

Gesamt-N-Einnahme pro Tag	12,79 g
Gesamt-N-Ausgabe pro Tag	10,668 g
N-Ansatz pro Tag	2,122 g

Hauptperiode mit Morphin:

Gesamt-N-Ausscheidung pro Tag im Urin	7,863 g
im Kot	2,420 g
	10,283 g
Gesamt-N-Einnahme	12,790 g
N-Ansatz	2,507 g

Nachperiode:

Gesamt-N-Ausscheidung im Urin:

am 1. Tag	8,634 g
am 2. Tag	8,995 g
am 3. Tag	9,223 g
im Mittel	8,951 g

Im gesammelten Kot von 3 Tagen 5,586 g = 1,862 pro Tag

Gesamt-N-Einnahme pro Tag	12,79 g
Gesamt-N-Ausgabe pro Tag	10,823 g
N-Ansatz pro Tag	1,967 g

Patient N., 42 Jahre, 1,64 m groß, 68 kg Körpergewicht. Benötigtes Kalorienminimum 1539 Kalorien.

Verabfolgte Kost:

Nahrung	Eiweiß	Fett	Kohlehydr.	Kalorien
100 g Butter	0,7	83,7	0,8	785
100 g Hackfleisch	20,0	8,0	—	158
50 g Tils. Käse	13,10	13,7	1,5	184
150 g Weißbrot	20,00	1,25	125,0	362
50 g Schokolade	2,70	10,0	35,0	250
50 g Reis	3,25	0,25	38,9	178
25 g Schinken	6,25	8,75	—	112

Diese Nahrung hatte einen Gesamteiweißgehalt von 66 g und einen Brennwert von 2029 Kalorien. Die Eiweißkalorien betrugen 13,65 % der Gesamtkalorien. Zugeführte Stickstoffmenge pro Tag 10,5 g. Über den Ausfall der Wasserversuche mit und ohne Morphin gibt folgende Tabelle Auskunft:

Ohne Morphium

Zeit	Menge	Spez. Gewicht
½7 Uhr	150	1018
7 Uhr	50	1017
½8 Uhr	52	1015
8 Uhr	245	1003
½9 Uhr	140	1003
9 Uhr	120	1002
½10 Uhr	186	1007
10 Uhr	185	1007
	1128	

Mit Morphium

Zeit	Menge	Spez. Gewicht
½7 Uhr	65	1025
7 Uhr	95	1025
½8 Uhr	52	1022
8 Uhr	146	1004
½9 Uhr	128	1004
9 Uhr	122	1006
½10 Uhr	132	1005
10 Uhr	54	1006
	794	

Vorperiode:

Die Gesamt-N-Ausscheidung im Urin betrug pro Tag 6,548 g Stickstoff im Mittel. Im gesammelten Kot von 4 Tagen fanden sich 7,231 g pro Tag, also 1,808 g.

Gesamt-N-Einnahme pro Tag		10,550 g
Gesamt-N-Ausgabe pro Tag		8,356 g
N-Ansatz pro Tag		2,194 g
Hauptperiode mit Morphin	im Urin	3,534 g
	im Kot	3,942 g
		7,476 g
Gesamt-N-Einnahme		10,550 g
N-Ansatz		3,074 g

Nachperiode:

Gesamt-N-Ausscheidung im Urin pro Tag im Mittel	6,945 g
Gesamt-N-Ausscheidung im Kot pro Tag	2,024 g
	8,969 g
Gesamt-N-Einnahme	10,550 g
Gesamt-N-Ausgabe	8,969 g
N-Ansatz	1,581

Bei dem ersten Patienten zeigt sich also nach Verabfolgung von Morphin eine geringe Retention des Gesamtstickstoffes. Als weitere bemerkenswerte Tatsache ist festzustellen, daß die N-Ausscheidung durch den Urin erheblich vermindert wird und im Kot vermehrt erscheint. Noch deutlicher geht das aus dem Versuche am zweiten Patienten hervor. Auch hier findet sich wieder eine Vermehrung des Stickstoffes im Kot und die Verminderung der Gesamt-N-Abgabe, die nahezu pro Tag 1 g Stickstoff beträgt.

Die Erklärung für dieses Verhalten ist in der doppelten Wirkung des Morphins einmal direkt auf die Nieren und zum anderen auf die Stoffwechselvorgänge zu suchen. Die erstere Wirkung ist offenbar die augenfälligste, da die Gesamt-N-Ausscheidung im Urin stets sehr deutlich herabgesetzt ist. Der Organismus wählt nun aber den Ausscheidungsweg durch den Kot. Es liegt wohl also eine direkte, wenn auch geringere Einwirkung des Morphins auf die Bildung harnfähiger Substanzen vor.

Es wurden außerdem Versuche über die Kochsalzausscheidung bei nierengesunden Patienten unter Morphindarreichung angestellt. Die Patienten bekamen zu diesem Zwecke kochsalzfreie, sogen. Nierendiät, und es wurde der 24stündige Urin auf NaCl nach der Volhardschen Methode quantitativ untersucht. Nach 3—4 Tagen trat dann gewöhnlich eine ziemlich konstante Menge von NaCl-Ausscheidung pro Tag ein. Waren die Patienten in dieses Kochsalzminimum gebracht, dann machten sie einen Volhardschen Wasserversuch und zwar einmal ohne, und einmal mit Morphin in Abstand von 2 Tagen. In den einzelnen Portionen wurden dann die Chlorionen festgestellt und sowohl in NaCl-g als auch NaCl-Prozent berechnet. Die anschließenden Tabellen stellen die Versuchsergebnisse dar.

Patient Bl. **Versuch I.**

	ohne Mo.			mit Mo.		
Zeit	Menge	g Na Cl	g% Na Cl	Menge	g Na Cl	g% Na Cl
6	60	0,3999	0,6665	40	0,2560	0,5574
6½	178	0,8638	0,4853	50	0,6446	1,2900
7	248	0,4930	0,1988	130	0,3952	0,3040
7½	138	0,2017	0,1462	205	0,3357	0,1634
8	144	0,1768	0,1545	130	0,3040	0,2338
8½	148	0,2200	0,1486	82	0,3787	0,4620
9	108	0,2558	0,2361	65	0,3229	0,4968
9½	—	—	—	—	—	—
10	130	0,6308	0,4852	90	0,5630	0,6256
12	82	0,4890	0,5963	93	0,7449	0,8010
14	100	0,6548	0,6548	55	0,4952	0,8349
16	104	0,7357	0,7075	60	0,5088	0,8480
	1440	5,1213	0,3556	1086	4,9290	0,4529

Patient K. **Versuch II.**

	ohne Mo.			mit Mo.		
Zeit	Menge	g Na Cl	g% Na Cl	Menge	g Na Cl	g% Na Cl
6	40	0,2362	0,5905	44	0,3113	0,2984
6½	22	0,1479	0,6723	24	0,2873	1,1970
7	204	0,2385	0,1169	130	0,1444	0,1111

Zeit	Menge	g Na Cl	g% Na Cl	Menge	g Na Cl	g% Na Cl
7½	310	0,4169	0,1345	63	0,0827	0,1314
8	320	0,3928	0,1227	185	0,1623	0,0878
8½	340	0,4773	0,1404	262	0,3676	0,1403
9	182	0,3724	0,2046	28	0,3067	1,0950
9½	44	0,2032	0,4617	38	0,2155	0,5671
10	17	0,1113	0,6546	41	0,2608	0,6361
12	85	0,6219	0,7316	78	0,7860	1,0060
14	110	0,7975	0,7251	88	0,8750	0,9943
16	108	0,6377	0,5903	53	0,3592	0,6777
	1772	4,6236	0,2609	1034	4,1598	0,4019

Patient P. **Versuch III.**

	ohne Mo.			mit Mo.		
Zeit	Menge	g Na Cl	g% Na Cl	Menge	g Na Cl	g% Na Cl
6	55	0,6046	1,0990	65	0,7409	1,1230
6½	120	0,6534	0,5572	110	0,5323	0,4840
7	145	0,7207	0,4969	115	0,3026	0,2631
7½	267	0,2340	0,08764	258	0,2866	0,1111
8	375	0,2413	0,06734	315	0,3683	0,1169
8½	370	0,3461	0,09333	35	0,06548	0,1871
9	155	0,3987	0,1289	—	—	—
9½	47	0,3024	0,6434	12	0,06264	0,5220
10	27	0,2009	0,7439	5	0,03508	0,7017
12	115	0,9787	0,8407	250	1,3420	0,5368
14	63	0,6704	1,0640	37	0,2985	0,8067
16	110	0,5865	0,5332	105	0,6375	0,6070
	1849	5,9377	0,3212	1307	4,67200	0,3547

Patient Z. **Versuch IV.**

	ohne Mo.			mit Mo.		
Zeit	Menge	g Na Cl	g% Na Cl	Menge	g Na Cl	g% Na Cl
6	70	0,4616	0,6594	40	0,3245	0,8112
6½	158	0,5113	0,3251	60	0,4321	0,7201
7	240	0,5680	0,2367	110	0,1561	0,1419

Zeit	Menge	g Na Cl	g% Na Cl	Menge	g Na Cl	g% Na Cl
7½	310	0,2684	0,0866	150	0,1120	0,0746
8	185	0,2300	0,1243	180	0,1864	0,1035
8½	100	0,2116	0,116	200	0,2031	0,1016
9	125	0,1431	0,1145	60	0,3041	0,5067
9½	110	0,1491	0,1355	45	0,2136	0,4747
10	85	0,4107	0,4832	75	0,6871	0,9141
12	95	0,5482	0,5771	80	0,7751	0,9690
14	126	0,8039	0,6380	100	0,7120	0,7210
16	110	0,7129	0,6481	50	0,5321	0,0642
	1714	5,0188	0,2945	1150	4,0382	0,4104

Aus diesen Versuchen ergibt sich folgendes: In allen Fällen tritt nach Morphindarreichung eine deutliche Wasserretention, wie schon bei den Versuchen von Iserbeck, ein. Die Kochsalzausscheidung ist nur wenig gestört. Die NaCl-Menge in jeder Urinportion ist also nach der Morphindarreichung etwas herabgesetzt, während die Kochsalzkonzentration in fast allen Fällen deutlich erhöht.

Eine Urinretention, bedingt durch Kochsalzretention, war nach den Versuchen auszuschließen. Der früher oft angenommene Sphincterspasmus der Blase war durch das Katheterisieren der Patienten auszuschließen.

Zusammenfassung.

Die angestellten Versuche ergaben eine deutliche Hemmung der Diurese nach Morphin. Dies scheint durch eine verminderte Bildung harnfähiger Substanzen bedingt zu sein, da der Gesamtstickstoff im Harn stets herabgesetzt war. Die Annahme, daß die Verminderung der Diurese durch eine verringerte Kochsalzausscheidung bedingt sei, hat sich nicht bestätigt.

Zum Schlusse meiner Arbeit möchte ich noch der angenehmen Pflicht genügen, Herrn Prof. Dr. Curschmann für die freundliche Überlassung der Arbeit und dem Assistenten der Medizinischen Klinik, Herrn Dr. Bahn, für die freundliche Unterstützung bei der Auswahl von geeigneten Patienten meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur-Verzeichnis.

1. Arnstein u. Redlich: Archiv f. experim. Pharmakologie und Pathologie. 1923. Bd. 97.
2. C. Bahn, Iserbeck u. Lindemann: Zeitschr. f. d. ges. experim. Medizin. 1930. Bd. 71.
3. Boehm, Naunym u. Boeck: Handbuch der Intoxikationen. 1880.
4. Douglas Cow.: Arch. f. experiment. Pathologie und Pharmakologie. 1912. Bd. 69.
5. Eppinger u. Heß: Zeitschr. f. klin. Med. 1909. Bd. 67.
6. W. Frey, Bulke u. Wels: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1917. B. 123.
7. W. Frey u. Kumpieß: Zeitschr. f. d. ges. experimen. Med. 1913.
8. E. Frey: Hinderung der Diurese durch die Narkose. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiologie. Bd. 120.
9. Flury u. Zangger: Lehrbuch der Toxikologie, 1928.
10. Ginsberg: Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmak. Bd. 69.
11. A. Iserbeck: Einfluß des Morphins auf die Diurese beim Menschen. Dissertation Rostock 1929.
12. Kunkel: Handbuch der Toxikologie. 1901.
13. Kobert: Lehrbuch der Intoxikationen. 1906.
14. Lewin: Gift und Vergiftungen. 1929.
15. Marfori: Lehrbuch der klin. Pharmakologie. 1928.
16. Meyer-Gottlieb: Experiment. Pharmakologie. 1922.
17. Mitscherlich: Arzneimittellehre. 1851. Bd. 3.
18. Loewi, Otto: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1902. Bd. 48.
19. Stahl u. Schute: Zeitschr. f. die ges. experiment. Medizin. Bd. 35. H. 4/6. 1923.

20. Stahl u. Werth: Untersuchungen über Herdreaktionen nach Morphineinverleibung und ihre Vermeidung. Dissertation Rostock 1924.
21. Stehle u. Bourne: Arch. of internat. Medicin. 1928. Bd. 2.
22. W. H. Thompson: Arch. f. Anatomie u. Physiologie. 1894.
23. W. H. Thompson: Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 88.
24. Starkenstein: Handbuch der Pharmakologie. Bd. 2.
25. Veil: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137. 1921.
26. Wolti: Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 36. 1895.
27. G. Zeppenfeld: Einwirkung des Morphiums auf die Harnentleerung. Dissertation München 1898.

Lebenslauf.

Ich, Paul-Friedrich Lindemann, wurde am 27. November 1904 in Darmstadt als Sohn des Gewerbeschuldirektors Paul Lindemann und dessen Ehefrau Hedwig, geb. Holbein, geboren. Ostern 1924 bestand ich die Reifeprüfung am Realgymnasium zu Darmstadt. Zuerst studierte ich fünf Semester Chemie und widmete mich dann dem Studium der Medizin. Ich studierte in Darmstadt, München, Frankfurt a. M. und Rostock. Das Physikum bestand ich Ostern 1928 in Frankfurt a. M. und das medizinische Staatsexamen am 12. Februar 1931.

Mit Ablauf des praktischen Jahres wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.